

EXTRAMAMMÄRER MORBUS PAGET

Veronika Hamaus

1974

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Braun-Falco

EXTRAMAMMÄRER MORBUS PAGET

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürden in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Veronika Hamaus
aus Oradea, Rumänien

München 1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. S. Marghescu

Mitberichterstatter: Professor Dr. O. Braun-Falco

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 2. 1974

Inhaltsverzeichnis

I.	Wesen des Morbus Paget	S. 1
	1. Erstbeschreibung	S. 1
	2. Mammäre Form	S. 1
	3. Extramammäre Form	S. 2
	4. Histologische Kriterien	S. 3
	5. Therapie	S. 7
II.	Pathogenese des Morbus Paget	S. 8
	1. Abstammung der Paget-Zellen	S. 8
	2. Natur des Morbus Paget	S. 10
	3. Entstehung des Morbus Paget	S. 12
III.	Darstellung des eigenen Falles	S. 14
IV.	Ergebnis der Literaturstudie	S. 19
	1. Zweck der Studie	S. 19
	2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankung	S. 19
	3. Vorkommen der extraepidermalen Paget-Zellen	S. 19
	4. Färberisches Verhalten der Paget-Zellen	S. 24
	5. Morphologie und Cytomorphologie der Zellen	S. 27
	6. Gleichzeitig vorhandenes Karzinom	S. 27
	7. Verlaufsduer der Erkrankung	S. 30
	8. Dem eigenen Fall ähnliche Krankheitsbilder	S. 32
V.	Diskussion	S. 33
VI.	Zusammenfassung	S. 39
VII.	Literaturverzeichnis	S. 41
VIII.	Lebenslauf	S. 48

1874 beschrieb Paget⁶⁶ zum erstenmal ein durch ekzematöse Veränderungen gekennzeichnetes Krankheitsbild der weiblichen Brustwarze und des Warzenhofes, dem nach cca zwei Jahren ein Karzinom folgte, dessen Ausgangspunkt das darunter gelegene Drüsengewebe war. In der gleichen Arbeit erwähnte er eine prämaligne Krankheit des Penis, allerdings ohne genauere morphologische Beschreibung.

Die ursprüngliche Krankheitsbezeichnung war: "One disease of the mammary areola preceeding cancer of the mammary gland". Später hat sich die Bezeichnung "Paget's disease of the nipple" durchgesetzt.

Von der Erkrankung befallen werden meist Frauen jenseits des vierten Lebensjahrzehnts, ausnahmsweise auch Männer. Das klinische Bild ist - wenn man alle diese Fälle zusammenfassend betrachtet - recht polymorph. Ausgangspunkt der immer einseitigen chronischen Erkrankung ist die Brustwarze oder der Warzenhof. Von hier aus erfolgt ein peripheres Wachstum. Es entsteht ein ausgesprochen ekzemähnliches Bild. Zu Beginn sieht man meist einen kleinen, geröteten und schuppenden Fleck. Der Herd wächst langsam und bleibt scharf begrenzt. Eine oberflächliche Erosion, Nässen und Krustenbildung stehen im Vordergrund des klinischen Bildes. Hinzu kommt eine oft nur wenig tastbare Infiltration, besonders in den Frühstadien der Hautveränderungen.

Die klinische Beobachtung, daß bei Veränderungen im Sinne eines Morbus Paget oft ein Karzinom der Milchdrüsen oder ihrer Ausführungsgänge nachgewiesen wurde, warf die Frage nach den Beziehungen zwischen Haut- und Drüsenveränderungen auf.

Während früher der Morbus Paget mehr als eine Präkanzerose aufgefaßt wurde, da sich jahrelang der Prozess scheinbar nur in der Epidermis manifestierte, herrscht heute die Meinung vor, daß der Morbus Paget immer mit einem Brustdrüsenkrebs vergesellschaftet ist. Demzufolge ist der Morbus Paget als eine sichtbare Hautmanifestation

eines Karzinoms der Milchdrüsenausführungsgänge zu betrachten. In diesem Sinne sprechen sorgfältige histologische Untersuchungen.

In einigen Fällen lassen sich auch nach Jahren keine Veränderungen der Brustdrüsen nachweisen. Hier scheint sich der Prozess auf die Epidermis zu beschränken. Die Voraussetzung zu dieser Annahme ist, daß die ganze Mamma histologisch untersucht wurde. Fand man auch so, bei sorgfältiger Untersuchung der Brustdrüsen keine Veränderungen, so muß noch die Tatsache berücksichtigt werden, daß die Karzinome der Ausführungsgänge auch regressive Veränderungen im Sinne einer Sklerosierung und Verkalkung erleiden können (Gans und Steigleder³¹). Man könnte sich leicht vorstellen, daß ein solcher Tumor übersehen oder fehlgedeutet wird.

Die erste Beobachtung einer extramammären Lokalisation des Morbus Paget¹⁷ und zwar am Penis und Scrotum stammt von R. Crocker aus dem Jahre 1888. Später sind mehrere Fälle über Hautveränderungen außerhalb der Mamma veröffentlicht worden, die sowohl klinisch als auch histologisch das gleiche Bild boten als das an der Mamilla.

Nach Ansicht zahlreicher Autoren bevorzugt die extramammäre Form Hautregionen, wo apokrine Schweißdrüsen vorkommen: so die anogenitale Region und die Axilla. Es sind aber auch zahlreiche "atypische Lokalisationen" beschrieben worden: so an der Wange, Nabel, Ohr, Mundschleimhaut und die Moll'schen Drüsen des Augenlides. Frauen sollen zweimal so häufig von den Veränderungen befallen sein als Männer. Die Mehrzahl der Patienten war über 60 Jahre alt.

Das klinische Bild ist durch chronische, der Dermatitis ekzematosa ähnlichen Veränderungen gekennzeichnet, die sich langsam ausbreiten, niemals von selbst abheilen und vor allem jeglicher antiektzematöser Therapie trotzen. Rötung, Erodierung, Nässen und Krustenbildung auf den später erhobenen Rändern sind häufig. Die Begrenzung der Veränderungen ist mehr oder weniger

scharf. Weniger scharf ist die Begrenzung bei Übergang auf die Schleimhaut. Mischformen mit Haut- und Schleimhautbeteiligung sind meistens perianal lokalisiert, wo die Hautveränderungen zapfenförmig auf die Rektumschleimhaut übergreifen. Nach Jahren progressiver Fortschreitung der Erkrankung mit Ausbreitung der Hautveränderung, kommt es zu einer stärkeren Erosion und Zunahme der derben Infiltration, manchmal sogar zur Herausbildung von papillomatösen Wucherungen. Ohne chirurgische Intervention kommt es nach meistens mehreren Jahren zum regionären Lymphknotenbefall, später zum Einsetzen von Fernmetastasen und Tod des Patienten.

Die Diagnosestellung beruht auf das klinische Bild der Erkrankung, auf die subjektiven Symptome des Patienten (wie Juckreiz, gelegentlich auch Schmerzen) und hauptsächlich auf das histologische Untersuchungsergebnis. Dazu wird eine Probeexcision aus der veränderten Hautregion entnommen. Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, daß es dadurch zur Verbreitung oder Metastasierung des Karzinoms kommt.

Histologisch beweisend für die Diagnose ist das Vorhandensein der sogenannten "Paget-Zellen" in der Epidermis. Diese charakteristischen Zellen prägen das Krankheitsbild. Sie sind mit den bei der mammären Form des Morbus Paget gefundenen Zellen identisch.

Die Paget-Zellen sind wesentlich größer als die Epidermiszellen und haben eine polyedrische oder rundliche bis ovale Form. Das Protoplasma ist auffallend hell, vielfach vakuolisiert. Oft findet man im Protoplasma reichlich Glykogen in Form von Tropfen oder Körnern.

²
Albertini deutete die Einlagerung von Glykogen in diese Zellen als eine besondere ³Form der Degeneration im Sinne einer Verkrebsung. Arndt glaubte sogar, zwischen dem Auftreten des Glykogens und der Entwicklung der Paget-Zellen einen unmittelbaren Zusammenhang feststellen zu können. Nach seiner Meinung unterscheiden

sich die Paget-Zellen zu Beginn der Veränderung nur durch ihre Größe und ihr etwas helleres Protoplasma von den übrigen Epidermiszellen. In diese Zellen lagert sich Glykogen ein, ersetzt langsam ihr Protoplasma, so daß die Zellen immer heller, aufgeblasener, rundlicher, den typischen Paget-Zellen ähnlicher erscheinen.

Die Kerne der Paget-Zellen erscheinen ebenfalls vergrößert, oft sind sie durch die Vakuolen an den Rand gedrängt oder sichelförmig zusammengepreßt. Der Chromatingehalt der Kerne wechselt sehr stark. Oft findet man eine Hyperchromasie, es sind aber häufig auch infolge ihres geringen Chromatingehalts sehr helle Zellkerne beobachtet worden.

In einigen Zellen finden sich Mitosen, manchmal ungewöhnlich zahlreich, oft aber gegenüber der Norm kaum vermehrt. Pathologische Kernteilungsfiguren mit Riesenkernen sind keine Seltenheit.

Gans und Steigleder³¹ beobachteten innerhalb der charakteristischen Zellen, sowie in den Lücken zwischen ihnen in wechselnder Zahl Leukozyten, die aber niemals mit dem Protoplasma der Paget-Zellen verschmelzen.

"Im Bereich dieser Zellen ist der normale Aufbau der Epidermis völlig verlorengegangen. Diese ist in kleinere und größere Herde aufgelöst, die aus zusammenhängenden Strängen und Inseln jener stark vergrößerten Zellen bestehen" (Gans und Steigleder³¹). Diese Zellen besitzen keine Stacheln und stehen mit den übrigen Epidermiszellen in keinerlei Verbindung. Auch ein Übergang der Epidermiszellen in die Paget-Zellen konnte nicht beobachtet werden. Die gewöhnlichen Bestandteile der Epidermis werden durch die fremden Paget-Zellen zur Seite gedrängt und komprimiert, ihre Verbindung zueinander aufgelockert. Die Hornschicht ist in der Regel nur mangelhaft verhornt, "soweit klinisch die ekzemartige

Veränderung reicht, findet sich histologisch eine schleimhautähnliche, stark proliferierende, unverhornte, gequollene Epithelmasse, die Kruste. Nur dort, wo der normale Epidermisaufbau bis in die obersten Lagen erhalten bleibt, entsteht eine besser verhornte Schicht, in welche dann wechselnd zahlreiche Paget-Zellen eingeschlossen sind" (Gans und Steigleder).³¹

"Entsprechend der flächenhaften Ausbreitung der Veränderung finden sich auch im histologischen Bilde die Paget-Zellen über einen weiten Bezirk zerstreut vor. In diesem ist die Epidermis im allgemeinen meist verdickt mit reichlicher Leistenbildung, der allerdings an einzelnen Stellen auch einmal eine Verdünnung und Abflachung entsprechen kann. An solchen Stellen ist der Papillarkörper ebenfalls verstrichen; hier ist im allgemeinen nur eine mäßige Zellinfiltration vorhanden. Im Gegensatz dazu findet sich unter Abschnitten mit stärkerer Epidermismucherung eine vorwiegend aus Lymphozyten, vereinzelt Mastzellen, gelegentlich auch Epithelien und wechselnd zahlreichen Plasmazellen aufgebaute diffuse Zellinfiltration" (Gans und Steigleder).³¹

Über die Entstehung dieser sogenannten Stromareaktion gibt es verschiedene Ansichten. Manche Forscher deuten sie als Bahnung des Weges eines Karzinoms oder als einen Schutzwall gegen das Vordringen des Tumors; andere vertreten die Meinung, daß es sich um eine unspezifische Reaktion des Bindegewebes handelt auf einen lokalen Reiz hin.

Das Bindegewebe selbst findet man in einigen Fällen sklerosiert vor, die elastischen Fasern zeigen gelegentlich atrophische Veränderungen.

In den apokrinen und ekkrinen Schweißdrüsen und ihren meist erweiterten Ausführungsgängen hat man öfters die hellen Paget-Zellen beobachten können. Die Haarbälge enthalten gelegentlich auch diese Zellen.

Die intraductalen Paget-Zellen folgen den vorgebil-

deten anatomischen Strukturen und wuchern über die Ausführungsgänge der Drüsen in die umgebende Epidermis ein. Es besteht eine auffallende Affinität der Tumorzellen zur Epidermis.

Die in den Schweißdrüsen und ihren Ausführungsgängen vorkommenden Paget-Zellen enthalten ebenfalls Glykogen. Glykogen wird aber auch in der intakten Epidermis und ihren Anhangsgebilden beobachtet und tritt unter pathologischen Bedingungen häufig vermehrt auf. Aus diesem Grund kann man den Glykogengehalt der Paget-Zellen "weder differentialdiagnostisch noch ³¹kausal-genetisch verwerten" (Gans und Steigleder).

Während beim Morbus Paget der Brustwarze nur selten muzinhaltige Zellen zu beobachten sind, findet man bei der extramammären Form der Erkrankung oft die charakteristischen Zellen muzinhaltig vor. Muzin diesen Typs (Sialomuzin) kommt regelmäßig in ekkrinen und apokrinen Schweißdrüsen, in mammären Drüsen, im Gastrointestinaltrakt und anderen Epithelien vor. Diese Tatsache war für viele Forscher der Beweis der Theorie, daß die Paget-Zellen aus diesen Drüsen stammen.

Für die Differentialdiagnose des extramammären Morbus Paget spielt der Nachweis von Muzin in den typischen Zellen eine gewisse Rolle. Es erleichtert die Unterscheidung der Erkrankung von den sich oft ähnlich manifestierenden Krankheitsbildern der Erythroplasia de Queyrat, Bowen'schen Erkrankung oder malignen Melanoms. Es sind jedoch auch Fälle geschildert worden, bei denen z.B. Zellen eines malignen Melanoms Muzin enthielten.

Muzin kann am besten nachgewiesen werden durch die PAS (periodic acid-Schiff)-Färbung, der eine Vorbehandlung des Präparates mit Enzymdiastase vorausgeht. Die Diastase verdaut die im Protoplasma eingelagerten Glykogenkörnchen, die das Ergebnis der Färbung verfälschen könnten. Weitere muzinspezifische Färbemethoden sind die mit Muzikarmin, Alcianblau und Aldehydfuchsin.

Werden in veränderter Hautregion die oben geschilderten Zellen histologisch gesichert, ist die chirurgische Excision des veränderten Gebietes mit einem genügenden Sicherheitsabstand die Therapie der Wahl. In der Kenntnis der Karzinom-Natur der Erkrankung, ist die Excision so frühzeitig wie möglich durchzuführen.

Über die Pathogenese des Morbus Paget

Mag das histologische Bild der hellen Paget-Zellen recht eindeutig sein, die Deutung ihrer Pathogenese ist noch sehr umstritten. Bei den Überlegungen zu diesem Problem nimmt die Frage nach der Abstammung dieser Zellen eine wichtige Stelle ein. Handelt es sich also um einen in loco entstandenen Prozess, oder sind die intraepidermalen Paget-Zellen eingewanderte Metastasen eines Tumors?

¹⁸

Darier, der als einer der ersten Forscher das Wesen der Paget-Zellen zu deuten versuchte, hielt sie für Mikroorganismen (Pseudosporospermien), und so für ursächliche Erreger der Affektion. Später ging er von dieser Ansicht ab und bezeichnete die hellen Zellen als Folgen von Stachelzelldegenerationen. Eine Reihe von Forschern wie Thin, Duhring, Karg und Matzenauer schlossen sich dieser Auffassung an.

³⁶

Hannemüller und Landois sahen in den charakteristischen Zellen ebenfalls umgewandelte Epidermiszellen. Nach ihrer Theorie kommt es in der Epidermis durch Veränderung der Osmose und Diosmose zu einer Protoplasmaquellung, die die Entstehung der großen, homogen aussehenden Paget-Zellen zur Folge hat.

Nach der Ansicht von Unna sind diese Zellen das Ergebnis von einer besonderen Art intraepithelialen Ödems.

⁴⁴

Ishibashi, Jäger und Klingmüller kamen auf Grund ihrer elektronenmikroskopischen Untersuchungen zu dem Resultat, daß es sich beim extramammären Morbus Paget um einen Differenzierungszustand der Epidermis handelt, der sowohl morphologisch wie auch cytochemisch von der Norm abweicht. Dabei machen die Paget-Zellen die gleiche Entwicklung durch, wie die gewöhnlichen Basalzellen der Epidermis. So wandeln sie sich von der unteren Malphigi-Schicht ausgehend schließlich in die Hornzellen um.

Die meisten Autoren aber lehnen die Theorien über die epidermale Abstammung der Paget-Zellen ab und weisen auf Gemeinsamkeiten dieser Zellen mit den Epithelien der Milchgänge sowie der apokrinen und ekkrinen Schweißdrüsen hin.

Aus den Epithelien dieser Drüsen wandern die hellen Zellen sowohl bei dem Morbus Paget der Brustwarze, als auch bei der extramammären Form, in die Epidermis, wo sie sich dann ausbreiten. Auf Grund der Tatsache, daß solche Veränderungen der Drüsenepithelien als ein Karzinom anzusehen sind, wären die in der Epidermis liegenden Paget-Zellen als Metastasen eines Drüsenkrebses zu betrachten.

⁹⁵
Weiner vertritt die Auffassung, daß die intraepidermalen Paget-Zellen von den Ausführungsgängen der Milchdrüsen oder den ihnen entwicklungsgeschichtlich entsprechenden apokrinen Schweißdrüsen und ihren Ausführungsgängen ausgehen. Bei der Beschreibung eines Falles von extramammären Morbus Paget wies er nachdrücklich darauf hin, daß diese Form der Erkrankung sich ausschließlich an Hautregionen entwickelt, in denen auch apokrine Schweißdrüsen vorkommen.

Diese Theorie wird durch die histologischen Untersuchungen zahlreicher Forscher bekräftigt. So gelangen ⁶⁶ Paget, ³⁹ Epstein, ³⁸ Herrmann und ⁵⁴ Verdank, ⁴⁶ Lüdcke und ³⁹ Huber, ²⁹ Herzberg, ³⁹ Adamson und ³⁷ Reisfield, ⁵⁵ Costello, ⁴¹ Foraker und ^{50'} Miller, ⁴⁸ Muir Pearson und ³⁷ Mc Art Prose und ⁷⁸ Lüders zu dieser Erkenntnis. Pinkus und Guold tragen zur Erweiterung dieser Auffassung bei, indem sie eine Entstehung der Paget-Zellen auch durch Veränderung von ekkrinen Schweißdrüsenepithelien für möglich halten. Ihnen schließen sich Helwig und Graham, Pears und Lennox und Rosser an.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Caputo und Califano scheinen ebenfalls die obigen Überlegungen zu bestätigen. Sie fanden in den Paget-Zellen eine drüsige Struktur mit Tendenz zur Bildung excretorischer Gänge.

L. Arzt und O. Kren⁴ bekennen sich dazu, daß bei den Fällen von mammären Morbus Paget, wo kein Brustdrüsenkrebs nachgewiesen wurde, die Paget-Zellen lokal aus den Epidermiszellen entstehen. In den meisten Fällen jedoch wurde gleichzeitig mit den Hautveränderungen ein Brustdrüsenkrebs nachgewiesen. In diesen Fällen nehmen die intraepidermalen Paget-Zellen ihren Ursprung aus diesem Krebs, sind also seine Metastasen.

³¹
Gans und Steigleder nehmen ebenfalls einen vermittelnden Standpunkt ein, indem sie bei Morbus Paget sowohl eine primäre Karzinomentwicklung in der Epidermis, als auch einen Zusammenhang der in der Epidermis liegenden Paget-Zellen mit einem Karzinom der Milch- und Hautdrüsen für möglich halten.

Sehr interessant erscheint uns die Theorie von Thomas W. Murrell und Mc Mullan⁶¹, die auch als ein Versuch, die oben angeführten zwei verschiedenen Theorien miteinander zu verknüpfen, gedeutet werden kann. Die beiden Autoren stellen die These auf, daß während der embryonalen Entwicklung der Haut und ihrer Anhangsgebilde, Zellen des ektodermalen Keimepithels mit den sezernierenden Zellen der apokrinen Drüsen ähnlichen Potenzen zurückbleiben. Bei Morbus Paget zeigen dann diese Zellen durch einen neoplastischen Reiz aktiviert ihre wahre Natur und ihre Potenzen. Die Autoren fanden bei histochemischen Untersuchungen der Brustwarze Muzikarmin-positives Material in normal aussehender Epidermis, die gewöhnlich kein Muzin enthält. Sie sehen diesen Fund als Bestätigung ihrer Theorie an: die muzinhaltigen Zellen haben die Fähigkeit, sich bei entsprechendem Reiz in Paget-Zellen umzuwandeln.

Hinsichtlich der Lebenserwartung der Patienten und so für den Dermatologen bei der Wahl der Therapie ist die Frage nach der Natur des Morbus Paget selbst von größter Wichtigkeit. Handelt es sich bei der Dermato-se lediglich um eine Präkanzerose, oder muß sie von Anfang an als ein Karzinom angesehen werden?

Bevor wir uns den verschiedenen darüber herrschen-

den Ansichten zuwenden, müssen wir kurz auf den Begriff der Präkanzerose eingehen. 1896 von Dubreuilh²² aufgestellt, ist sie zumindestens ursprünglich ein klinischer Begriff, der auf der Beobachtung basiert, daß gewisse chronische Hautläsionen mit einer gewissen Regelmäßigkeit in maligne Geschwülste übergehen. Miescher⁵³ nimmt eine Trennung des Begriffes vor. Er spricht von Präkanzerosen im weiteren Sinne bei der Grundaffektionen wie Teer- oder Arsenhaut, Kraurosis vulvae etc., während er als Präkanzerosen im engeren Sinne nur die auf der Basis solcher Grundaffektionen entstandenen Gewebeproliferationen, z.B. Teerwarzen bezeichnet. In dieser Gruppe erwähnt er auch den Morbus Paget.

Greither und Tritsch³³ schließen sich dieser Meinung an. Nach ihrer Ansicht erfüllen der sich lange chronisch hinziehender Verlauf der Dermatose, das Fehlen des Geschwulstcharakters im klinischen und sein Vorhandensein im histologischen Bild und das Fehlen invasiven Wachstums die Bedingungen einer Präkanzerose.

Albertini² betrachtet die mamilläre Form des Morbus Paget als die intraepitheliale Ausbreitung eines besonders gutartigen Milchgangskarzinoms (Komedokarzinoms). In der extramammären Form des Morbus Paget sieht er dagegen eine Präkanzerose.

Arzt und Kren⁴ bezeichnen ebenfalls die Fälle, bei denen der Prozess auf die Epidermis begrenzt zu sein scheint als präkarzinomatös. Sie vertreten die Ansicht, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle um ein echtes Karzinom handelt.

Die jüngsten Untersuchungen und Beobachtungen sprechen immer mehr für eine Malignität der Dermatose. Wichtige Hinweise geben uns in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Becker, Breman und Weichselbaum⁶ mit Zellkulturen. Sie haben bei den Paget-Zellen eine erheblich gesteigerte Mitoserate mit pathologischen Kernteilungsfiguren beobachten können, außerdem Riesenzellen und Kernvakuolen. Damit erfüllen diese Zellen die an Malignomzellen anzulegenden Kriterien.

Zum gleichen Ergebnis ist Lüders⁵³ in seiner histologischen Untersuchung des extramammären Morbus Paget gekommen, weshalb er für das Krankheitsbild die Bezeichnung "Adenocarcinoma apocrinocellulare epidermotropicum" vorschlägt.

Pinkus und Guold⁷¹ versuchen die besonders lange Verlaufs-dauer des Karzinoms zu erklären. Sie weisen dabei auf die besondere symbiotische Verbindung der Paget-Zellen mit der Epidermis hin. Entgegen der Regel, daß jedes Gewebe fremde Zellen entweder abwehrt oder ihnen unterliegt, bleibt die Epidermis mit den Paget-Zellen lange Zeit im biologischen Gleichgewicht. Diese merkwürdige Symbiosis bezeichnet Pinkus als "Paget Phänomenon"

⁴
Arzt und Kren dagegen sehen die Ursache der auffallend langsamen Krebsentwicklung in einer besonderen Art der Metastasierung. Nach ihrer Ansicht wandern die Paget-Zellen zentrifugal, von den Drüsenepithelien ausgehend der Hautoberfläche zu. Dieser Weg der Metastasierung scheint quoad vitam günstiger zu sein, als der übliche Zweite in die regionäre Lymphknoten. Zur Bekräftigung ihrer Theorie beschreiben sie einen Fall eines Rektum-Karzinoms mit perianalem Morbus Paget, das sich durch die lange Dauer seines Verlaufes auszeichnete. Sogar bei der Obduktion waren die regionären Lymphknoten frei von Metastasen, die sonst bei einer solchen Erkrankung als erste befallen werden.

Viel diskutiert wird auch das Problem der Entstehung des Morbus Paget. Am häufigsten finden wir die Meinung vertreten, daß er unilokulär, also von einem einzigen Herd ausgehend entsteht. Über die verschiedenen Ansichten, ob dieser Herd in der Epidermis oder im daruntergelegenen Drüsengewebe zu suchen ist, haben wir schon berichtet.

11

Cheatle und Cutler sprechen dagegen von einer bilokulären Entstehung. Dabei soll sich das Karzinom unter dem gleichen karzinogenen Reiz unabhängig voneinander sowohl in den Milchdrüsen als auch in der Haut der Brust-

warze entwickeln. Diese Auffassung bestätigen Murell und Mc Mullan auch für die extramammäre Form des Morbus Paget.

Gegen diese Theorie sprechen die Untersuchungen Höfers⁴⁰ über die karzinogenen Eigenschaften der UV-Strahlung des Sonnenlichts. Aus einem großen Krankengut bei 613 Spinaliomen und Basaliomen fand er nur zwei Fälle, bei denen ein Basaliom oder Spinaliom lokal ineinander übergingen, wie das in Analogie zum Morbus Paget zu fordern wäre. Es ergibt sich also eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 0,4 % für die Möglichkeit einer Tumorentstehung am selben Ort in verschiedenen Etagen der Haut.

Zur Entscheidung in der Frage über uni- oder multi-lokuläre Entstehung von mammären und extramammären Morbus Paget sind Beobachtungen mit zwei oder mehreren voneinander unabhängigen Herde der Erkrankung beim gleichen Patienten von besonderer Wichtigkeit.

Der Zweck der anliegenden Arbeit ist es, die klinischen und histologischen Daten eines 80 jährigen Patienten mitzuteilen, bei dem einem Brustdrüsenkarzinom nach sechs Jahren ein extramammärer Morbus Paget in der Genitalregion folgte. Ein umfangreiches Literaturstudium der bisher mitgeteilten Fälle von extramammären Morbus Paget sollte gleichzeitig darüber Auskunft geben, ob auch bei anderen Patienten eine ähnliche Syntopie beobachtet werden konnte.

Darstellung des eigenen Falles

Der Patient, zu der Zeit der ersten klinischen Untersuchung 80 Jahre alt, bemerkte vor zwei Jahren zum erstenmal im Bereich der Regio pubis einen roten Fleck, der sich langsam vergrößerte und immer stärker juckte. Nach erfolgloser Behandlung der Hautveränderung mit Topsy^R Salbe, stellte der behandelnde Hausarzt bei bekanntem Diabetes mellitus des Patienten die Verdachtsdiagnose Necrobiosis lipoidica oder die ihr klinisch sehr ähnliche Granulomatosis disciformis chronica et progressiva (Miescher). Zur histologischen Klärung der Diagnose erfolgte die Überweisung an die Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität München.

Nach früheren Krankheiten befragt gab der Patient an, im Alter von 35 Jahren eine chronische Pneumonie und Pneumothorax gehabt zu haben; mit 62 Jahren erlitt er einen Autounfall, wobei er sich eine Gehirnprellung und Schnittwunden zuzog.

Im Jahre 1965, also im Alter von 73 Jahren, wurde bei ihm eine "Brustwarzengeschwulst" mit Vergrößerung der axillären Lymphknoten festgestellt. Eine Probeexcision aus der Brust und aus dem axillären Lymphknoten zeigten maligne Veränderungen. Es handelte sich histologisch um ein Adenokarzinom mit lymphogenen Metastasen in der unmittelbaren Umgebung. Es wurde eine Radikalooperation durchgeführt, also die Entfernung des Drüsenkörpers en bloc mit den Musculi pectorales major und minor und den axillären Lymphknotenpaketen. Es folgte eine Röntgennachbestrahlung des Operationsfeldes. Bis heute, also 7 Jahre nach der operativen Entfernung des Mammakarzinoms, ist kein Rezidiv aufgetreten.

Vor zwei Jahren unterzog sich der Patient einer Prostataoperation. Er gibt weiter an, seit mehreren Jahren an Ischias zu leiden. Die Erstmanifestation seines Diabetes liegt ebenfalls mehrere Jahre zurück.

Allgemeinbefund: Der Patient befand sich zur Zeit der Klinikaufnahme in gutem Ernährungszustand. Es bestanden Zeichen einer allgemeinen Gefäßsklerose sowie Hinweise auf Myodegeneratio cordis. Das Herz war mäßig links verbreitert. Bei der Auskultation ließ sich ein dritter Herzton feststellen. Dazu paßten die im EKG festgestellten Zeichen einer abgelaufenen Vorderwandläsion, ohne einen anamnestischen Hinweis darauf. Der Puls war regelmäßig, der Blutdruck betrug 175/85 mm Hg. Die Auskultation der Lungen ergab keinen von der Norm abweichenden Befund. Die Leber war deutlich unter dem rechten Rippenbogen tastbar vergrößert. Die Nierenlager waren etwas klopfempfindlich. Es bestanden geringe prä-tibiale Ödeme.

Laborbefunde: Hämoglobin 13,6 g %, Leukozyten $7100/\text{mm}^3$, BKS 16/39 mm. Im Urin kein Nachweis von Eiweiß oder Zucker, im Sediment fanden sich jedoch massenhaft Leukozyten. Bei der bakteriellen Untersuchung des Urins fand man Enterokokken und Pseudomonas pyocyaneus. Die mäßige renale Ausscheidungsinsuffizienz dürfte mit einem chronischen Harnwegsinfekt bei Zustand nach Prostatektomie im Zusammenhang stehen. Serumbilirubin war 0,5 mg %, SGOT 8,4 IE, alkalische Phosphatase 34 IE, Harnstoff-N 35 mg %, Kreatinin 2,5 mg%, Harnsäure 6,9 mg %. Die Luesserologie war negativ.

Hautbefund: Befallen war die Regio pubis. Man beobachtete ein 15x12 cm großes, relativ scharf begrenztes, unregelmäßig konfiguriertes Erythem, das an einzelnen Stellen teils silbrig weiße, teils blutig seröse Auflagerungen aufwies. In diesem Bereich fand sich eine mehlstaubartige Schuppung. Beim Betasten des Herdes konnte ein deutliches Infiltrat nachgewiesen werden (Abb. 1).

Die inguinalen Lymphknoten waren nicht tastbar. Es wurde die klinische Diagnose extramammärer Morbus Paget gestellt.

Histologischer Befund (Präparat 71/2953 b):

In der hyperkeratotisch verdickten Hornschicht finden sich zahlreiche Ansammlungen nekrobiotischer Zellen nach Art von Munro-Abszessen. Das Stratum Malpighi ist akanthotisch verdickt, die Retezapfen sind verlängert und verbreitert.

Die gesamte Epidermis ist von einzeln stehenden oder gruppiert liegenden Zellen durchsetzt, die sich von den benachbarten Epithelzellen deutlich unterscheiden (Abb. 2).

Die Zellen zeichnen sich durch ein helles, zum Teil blasig wirkendes Cytoplasma aus, welches im HE-Schnitt teilweise auch eine feine Körnelung aufweist. Die Kerne sind rundlich, oval oder unregelmäßig geformt und lassen ein bis zwei Nucleolen deutlich erkennen. Das Chromatinreichtum der Kerne ist zwar unterschiedlich, jedoch im allgemeinen stärker als in den benachbarten Epithelzellen. Möglicherweise hängt dies mit einer stärkeren Verklumpung des Chromatingerüstes in diesen Zellen zusammen.

Die beschriebenen Zellgruppen haben weder unter sich, noch mit den benachbarten Epithelzellen Zwischenzellverbindungen nach Art von Tonofilamenten. Zahlreiche typische und atypische Mitosen verleihen dem intraepithelialen Infiltrat einen malignen Aspekt.

Das obere Corium zeigt ein schütteres, vorwiegend perivaskulär orientiertes Infiltrat aus Lymphozyten, Histiozyten und einigen eosinophilen Leukozyten. Zellen wie im Epithel beschrieben, finden sich im corialen Infiltrat nicht. Demgegenüber ist das Folliclelepidel von den gleichen Zellen wie in der Epidermis infiltriert. Die im Schnitt befindlichen ekkrinen Schweißdrüsen und ihre Ausführungsgänge zeigen zwar verschieden Grade einer Degeneration, jedoch keine eindeutige Infiltration durch die im Epithel befindlichen Zellen.

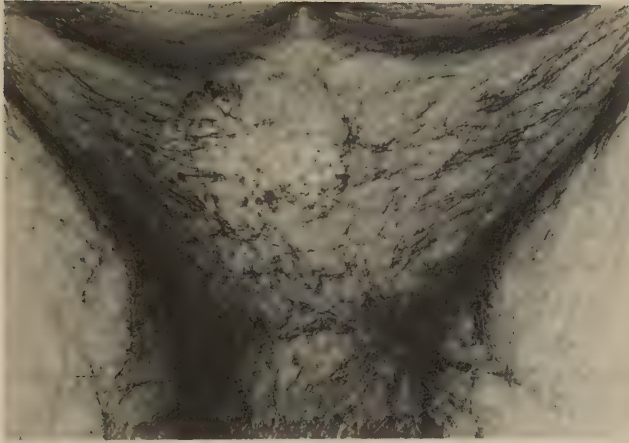


Abb. 1. Extramammärer Morbus PAGET. Handflächengroße, scharf begrenzte, braun-rot verfärbte, schuppenbedeckte infiltrierte Platte in der Regio pubis eines 80-jährigen

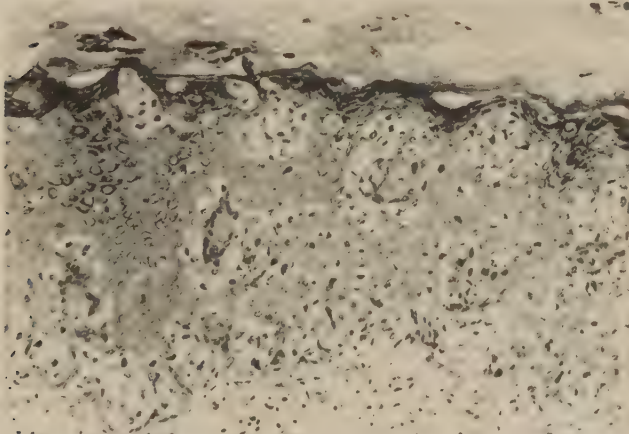


Abb. 2. Extramammärer Morbus PAGET. Die akantnotisch verdickte Epidermis ist von einzelstehenden oder gruppierten PAGET-Zellen mit hellem Cytoplasma und chromatinreichem Kern durchsetzt. Mikr. Vergr. 1:100, HE.

Präparat 72/25 a:

Die Veränderungen in der Epidermis und im Corium entsprechen denen beim oben beschriebenen Präparat. In den vorliegenden Schnitten wird besonders deutlich sichtbar, daß auch das Follikelepithel von den gleichen Infiltratzellen durchsetzt ist, die das Epithel besiedeln. In diesem Schnitt sind auch reichlich sowohl ekkrine als auch apokrine Schweißdrüsen mit ihren Ausführungsgängen vorhanden. An diesen Anhangsgebilden kann man weder Zeichen einer malignen Entartung, noch einer Infiltration ihres Epithels erkennen.

Präparat 72/25 b:

Der Befund ist im wesentlichen der gleiche, wie in den vorher beschriebenen zwei Präparaten. Als Besonderheit dieses Schnittes ist zu erwähnen, daß hier auch in den Ausführungsgängen ekkriner Schweißdrüsen einzeln oder in kleinen Gruppen die gleichen Infiltratzellen wie in der Epidermis zu erkennen sind. Die ekkrinen Schweißdrüsen selbst zeigen lediglich eine vakuolige oder körnige Degeneration ihres Cytoplasmas. Die gleichfalls vorhandenen apokrinen Schweißdrüsen sind weitgehend unauffällig.

Das histologische Präparat des vor sieben Jahren entfernten Mammakarzinoms wurde aus Frankfurt, wo der Patient in Behandlung war, angefordert.

Präparat 2824/65:

In einigen kleinen miterfaßten Teilen des Epithels sieht man keine sicher pathologische Veränderungen, insbesondere keine Infiltration durch Tumorzellen.

Im gesamten Corium und im Fettgewebe findet sich ein Infiltrat, stellenweise nach Art von Drüenschläuchen und von Drüsen angeordnet. Stellenweise, besonders in den unteren Abschnitten, finden sich die genannten Zellaggregate auch in mit einem einschichtigen Endothel ausgekleideten Hohlräumen.

Die Zellen selbst haben einen relativ chromatindichten, rundlichen oder ovalen Kern von unterschiedlicher Größe und ein helles Cytoplasma, meist mit einer feinen Körnelung. Mitosen sind vorhanden, wenn auch relativ selten. Nur geringe, unspezifische, chronisch entzündliche Stromareaktion.

Die Brustwarze selbst zeigte keine pathologischen Veränderungen.

Therapie der extramammären Form:

In Neuroleptanalgesie wurde die Excision des cca 15x12 cm großen suprapubisch gelegenen Herdes mit einem Sicherheitsabstand von einem cm durchgeführt. Der Defekt von 5-6 cm Durchmesser wurde durch einen Spalthautlappen vom rechten Oberschenkel gedeckt.

Ergebnis des Literaturstudiums

Das Literaturstudium hatte das Ziel, ähnliche Verlaufsformen des extramammären Morbus Paget, wie bei dem vorliegenden Patienten, aufzufinden. Es wurden zu diesem Zweck Veröffentlichungen über 102 Fälle mit der Diagnose extramammärer Morbus Paget untersucht. Bei der Auswahl der Arbeiten wurden nur diejenigen berücksichtigt, bei denen die Diagnose auf Grund des klinischen Bildes und des histologischen Befundes gestellt wurde.

Hinsichtlich der Verteilung auf die Geschlechter zeigte sich, daß die Erkrankung mit 50,9 % der untersuchten Fälle bei Männern etwas häufiger auftritt als bei Frauen, die mit 49,1 % vertreten waren (Abb.1).

Von der Erkrankung bevorzugt befallen war die Altersklasse zwischen 60-70 Jahren (Abb.2). Dabei kann der extramammäre Morbus Paget schon viel früher auftreten, wie es der Fall eines zur Zeit der Diagnosestellung 9 jährigen Mädchens zeigte, bei dem die Veränderungen im Bereich des Mons pubis im Alter von vier Jahren auftraten (Komori⁴⁸).

Männer und Frauen zeigten hinsichtlich der Altersverteilung der Erkrankung keine wesentlichen Unterschiede. Das mittlere Alter betrug bei Männern 61, bei Frauen 62 Jahre.

Der häufigste Sitz der Veränderungen des extramammären Morbus Paget war die Genitalregion. Vereinzelt kamen auch Fälle mit Lokalisation der Erkrankung auf Oberschenkel, Wange, Axilla und Rücken vor (Tab.I-III).

Bei dem Versuch, Einblick in die Pathogenese der extramammären Form des Morbus Paget zu gewinnen, kommt dem Vorkommen der Paget-Zellen außerhalb der Epidermis eine besondere Bedeutung zu.

In den untersuchten Fällen fanden sich hauptsäch-

Abb.1 GESCHLECHTSVERTEILUNG DES EXTRAMAMMÄREN
MORBUS PAGET BEI 102 PATIENTEN

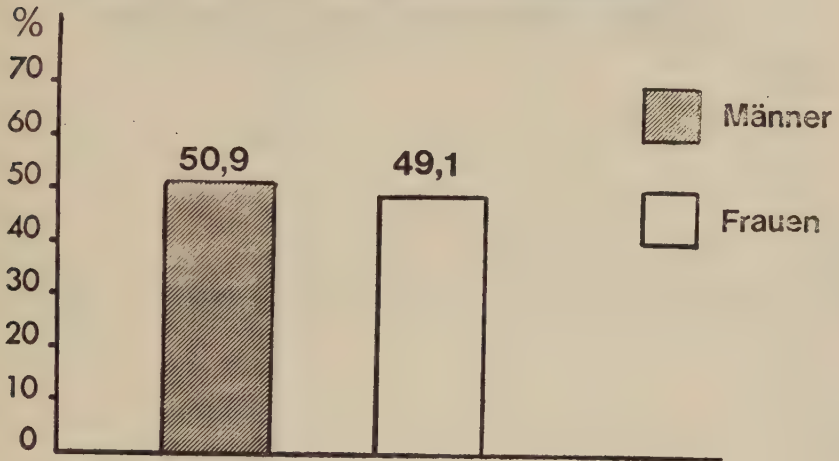
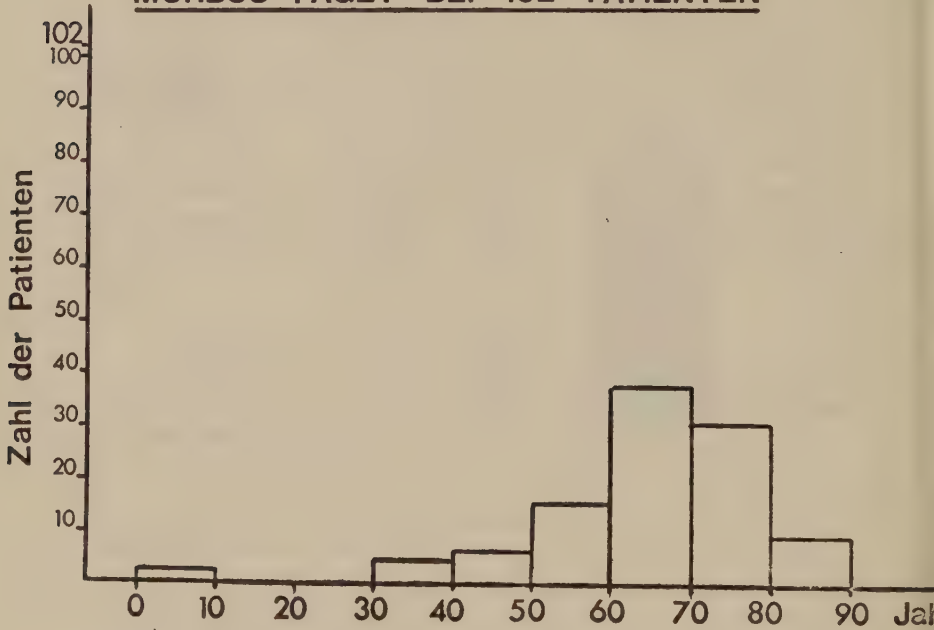


Abb.2 ALTERSVERTEILUNG DES EXTRAMAMMÄREN
MORBUS PAGET BEI 102 PATIENTEN



Lokalisation	Männer	Frauen
Genitoanalregion	48	47
Oberschenkel	1	-
Wange	1	1
Axilla	1	2
Perimamillär und Rücken	1	-

Tab. I: Lokalisation der Herde bei Männern und Frauen

Lokalisation	Zahl der Patienten
Vulva	20
Mons pubis	1
Genito-krural-Falte	1
Wange	1
Axilla	2
Übergreifen der Herde auf benachbarte Regionen	25

Tab. II : Lokalisation der Herde bei Frauen

Lokalisation	Zahl der Patienten
Penis	10
Scrotum	4
Analregion	10
Hoden u. Pönis	2
Perineum	1
Mons pubis	1
Oberschenkel	1
Prostata u. Urethra	1
Prostata, Ure- thra u. Blase	1
Axilla	1
Rücken u. peri- mamillär	1
Wange	1
Übergreifen der Herde auf benach- barte Regionen	18

Tab.III: Lokalisation der Herde bei Männern

lich Hinweise auf das Vorhandensein von Paget-Zellen in den ekkrinen und apokrinen Schweißdrüsen und ihren Ausführungsgängen. Vereinzelt wurden außerdem Paget-Zellen auch in den Haarfollikeln, Urethra- und Blasenschleimhaut, im Drüsenkörper der Prostata und in Metastasen von Morbus Paget der Genitalregion beschrieben (Tab. IV).

Die auffälligste Feststellung war, daß die extra-epidermalen Paget-Zellen noch häufiger in ekkrinen Schweißdrüsen und ihren Ausführungsgängen (in 17 Fällen) als in den apokrinen Schweißdrüsen und Ausführungsgängen (in 16 Fällen) beobachtet wurden. An dieser Stelle muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß manche Autoren lediglich über das Vorkommen der Paget-Zellen in den "Schweißdrüsen" sprachen, ohne eine genauere Definition dieser Drüsen zu geben. In diesen Fällen erfolgte ihre Einordnung als ekkrine Schweißdrüsen.

Von den untersuchten 102 Fällen wurde in 44 Fällen eine muzinspezifische Färbung durchgeführt. Davon hat man in 39 Fällen in vielen, aber durchaus nicht allen Paget-Zellen Muzin gefunden, während in fünf Fällen jeder Hinweis auf den Muzingehalt der Paget-Zellen fehlte. In vielen dieser Fälle wurden gleichzeitig mehrere als muzinspezifisch geltende Färbemethoden durchgeführt. Dabei zeigte sich die PAS-Färbung als für den Muzinnachweis zuverlässigste. Die Zellen, die auf PAS negativ reagierten, waren auch auf andere muzinspezifische Färbemittel negativ, während in den Zellen, in denen mit Muzikarmin oder Alcianblau kein Muzin nachgewiesen werden konnte, öfters PAS positives Material gefunden wurde.

Die Tabelle V führt 34 Fälle mit und vier ohne Muzinnachweis auf. In der Tabelle nicht berücksichtigt wurden die drei Fälle mit Muzinnachweis und ein Fall ohne Muzin, bei denen die Autoren nicht auf die Methodik ihrer histochemischen Untersuchungen eingegangen sind.

Lokalisation	Zahl der Patienten	
	Männer	Frauen
ekkrine Schweißdrüsen	2	5
ekkrine Schweißdrüsen- ausführungsgänge	6	1
ekkrine Schweißdrüsen u. Ausführungsgänge	1	2
apokrine Schweißdrüsen	6	7
apokrine Schweißdrüsen- ausführungsgänge	-	-
apokrine Schweißdrüsen u. Ausführungsgänge	3	-
ekkrine u. apokrine Schweißdrüsengänge	-	2
Haarfollikel	1	4
Prostatadrüsen	2	-
Urethra-Schleimhaut	2	-
Blasenschleimhaut	1	-
Metastasen	2	-

Tab.IV: Lokalisation der extraepidermalen Paget-Zellen

P A S		Muzikarmin		Alcianblau		Kresylecht- violett		Hotchkiss Mc Manus	
pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.
27	2	24	5	17	6	1	-	1	-

Tab.V : Muzinnachweis in Paget-Zellen

Mit besonderer Aufmerksamkeit wurden die Berichte über die Morphologie und Cytomorphologie der für die Erkrankung typischen Zellen verfolgt. Die Paget-Zellen werden von allen Autoren übereinstimmend als große ovale bis rundliche Zellen mit meist regelmäßiger Zellbegrenzung geschildert. Das Cytoplasma erscheint regelmäßig auffallend hell, oft vakuolisiert und enthält Glykogen in Form von Schollen, Körnern und Tropfen. Die Kerne dieser Zellen zeigen im Gegensatz zum monomorphen Bild des Cytoplasmas mehrere Varianten. Mal erscheinen sie hell, bläschenartig mit geringem Chromatingehalt, mal sind sie auffallend dunkel infolge der Hyperchromasie. In einigen Präparaten fand man schließlich beide Erscheinungsformen der Zellkerne nebeneinander, man beobachtete sogar Übergänge zwischen ihnen.

Eine Beziehung zwischen Chromatingehalt der Kerne und Lokalisation der entsprechenden Veränderungen, bzw. Alter und Geschlecht der Patienten konnte nicht festgestellt werden. (Tab. VI und VII). Es ist lediglich auffallend, daß die hellen, blasigen, chromatinarmen Kerne etwas häufiger gefunden wurden als die dunklen hyperchromatischen. Interessant erscheint es außerdem, daß die Verlaufsduer der Erkrankung bei Patienten, deren Gewebsschnitte die hellen Zellen enthielten, eindeutig kürzer war.

In 24 der untersuchten Fälle wurde, in der Nähe der Hautveränderungen im Sinne eines Morbus Paget, ein Karzinom gefunden. Am häufigsten (bei 16 Patienten) handelte es sich dabei um ein Adenokarzinom, an Vulva, Scrotum, Prostata, Oberschenkel, perianal oder im Rektum lokalisiert. Das Karzinom saß in diesen Fällen unter der mit Paget-Zellen besäten Epidermis. Eine Verbindung oder gar ein Zusammenfließen des intraepidermalen Herdes des Morbus Paget mit den Elementen des Karzinoms konnte in keinem der Fälle beobachtet werden.

Weniger häufig (bei fünf Patienten) wurden Fälle von

Zellkerne	Lokalisation	Alter	Verlaufsdauer	Karzinom u. Metastasen	
hell	Vulva	75	unbekannt	Paget-Ca d.Schweißdrüsen	
	Vulva	42	2 Jahre	--	--
	Vulva	75	unbekannt	--	--
	Vulva, Oberschenkel	54	5 Jahre	--	--
	Vulva, Anal-region	77	3 Jahre	Paget-Ca d.Schweißdrüsen	
	Vulva, Anal-region, Damm	64	14 Jahre	Plattenepithel-Ca d. Cervix, multipl. Met.	
dunkel	Vulva, Damm	64	17 Jahre	Paget-Ca d. apokr. Drüsen, Metastasen	
gemischt	Vulva	62	unbekannt	--	--
	Vulva	84	12 Jahre	Paget-Ca d. Schweißdrüsen, Metastasen	

Tab. VI: Angaben über Kernchromasie bei Frauen

Zellkerne	Lokalisation	Alter	Verlaufsdauer	Karzinom u. Metastasen	
	Scrotum	67	2 Jahre	--	--
	Scrotum, Penis	60	unbekannt	--	--
	Scrotum, Penis	76	7 Jahre	--	--
	Scrotum, Leiste	73	3 Jahre	Plattenepithel-Ca d. Leiste, Haut- u. Lymphknotenmetastasen	
hell	Penis, Mons pubis	80	unbekannt	Paget-Ca d. Schweißdrüsengänge	
	Analregion	55	5 Jahre	multiple Metastasen	
	Analregion	65	6 Monate	--	--
	Analregion,	86	3 Jahre	Paget-Ca d. apokrinen Drüsen u. Gängen	
	Scrotum, Penis	65	14 Jahre	Paget-Ca d. ekrinen Drüsen und Gängen	
	Scrotum, Penis Hoden	70	9 Jahre	Adeno-Ca d. Scrotums, Paget-Ca d. ekrinen Schweißdrüsengänge	
dunkel	Penis	60	1 Jahr	--	--
	Prostata	55	7 Jahre	Paget-Ca d. Prostata	
	Analregion, Rektumschleimh.	67	unbekannt	Paget-Ca d. apokrinen Drüsen	
	Wange	68	3 Jahre	--	--
	Scrotum	76	unbekannt	--	--
	Scrotum, Leiste Oberschenkel	82	14 Jahre	Paget-Ca d. Schweißdrüsen, Lymphknotenmetastasen	
gemischt	Scrotum, Inguinalfalte, Oberschenkel	72	10 Jahre	Adeno-Ca d. Oberschenkels, Paget-Ca d. Schweißdrüsengänge	
	Penis	68	6 Monate	--	--
	Oberschenkel	68	4 Jahre	Pagetoid-Ca d. Oberschenkels	

Tab.VII: Angaben über Kernchromasie bei Männern

extramammären Morbus Paget beobachtet, die mit einem Plattenepithelkarzinom der Vulva, des Cervix uteri oder der Leiste vergesellschaftet waren. Hier befand sich das Karzinom im Zentrum des Paget-artig veränderten Epidermisherdes. Ein Übergang der Paget-Zellen in die Zellen des Karzinoms wurden auch hier vermißt.

Außer diesen beiden Karzinomformen wurden zwei Fälle mit einem Karzinom der Vulva bzw. des Oberschenkels vom Typus Morbus Paget geschildert. Auf die nähere Beschreibung eines Peniskarzinoms wurde nicht eingegangen.

Als nächstes wurde die Verlaufsdauer der Erkrankung, d. h. der Zeitraum vom Auftreten der ersten Veränderungen bis zu der nach chirurgischer Intervention erfolgter Heilung oder bis zum Tod des Patienten untersucht (Tab.VIII) Den längsten Verlauf hat man bei einem 75 jährigen Mann beobachtet, der seit 30 Jahren an Morbus Paget der Analregion litt (Hornstein⁴²). Am schnellsten verlief die Erkrankung bei einem 64 jährigen Mann, der schon drei Wochen nach Auftreten der ebenfalls perianalen Veränderungen operiert wurde und drei Monate später an Rektumkarzinom verstarb. Bei der Autopsie wies er multiple Metastasen auf (Gunn und Fox³⁴).

Bei weiteren zehn Patienten zeigte der Autopsiebefund ebenfalls Metastasen in Lymphknoten, Leber, Lunge, Nebenniere, Knochen und Gefäßen. Sechs von diesen zehn Patienten wiesen in der Nähe der Dermatoze ein Adeno- oder Plattenepithelkarzinom auf. Einzelmetastasen in regionären Lymphknoten, Knochen oder Haut hatten vier Patienten mit und drei ohne ein gleichzeitig vorhandenes Karzinom.

Die mittlere Verlaufsdauer beträgt bei Männern acht, bei Frauen sieben Jahre.

Zwischen der Verlaufsdauer der Erkrankung und der Lokalisation der Veränderungen konnte in den untersuchten Fällen keinerlei Zusammenhang festgestellt werden.

Verlaufsdauer in Jahren	Zahl der Patienten	
	Männer	Frauen
- 1	4	3
1 - 3	11	10
4 - 6	8	5
7 - 9	6	4
10 - 12	2	4
13 - 15	6	5
16 - 18	1	1
19 - 21	1	2
22 - 26	2	-
27 - 30	1	-

Tab.VIII: Verlaufsdauer des extramammären Morbus Paget in 76 Fällen

Als letztes sollen die zwei Fälle geschildert werden, die eine große Ähnlichkeit mit dem oben ausführlich dargelegten Fall eines Morbus Paget der Genitalregion aufweisen. Die gleiche Syntopie mit allerdings zeitlich umgekehrter Reihenfolge zeigt der Fall einer 42 jährigen Frau. Sie erkrankte an Morbus Paget im Bereich der Vulva und entwickelte 7 Jahre nach der Heilung der vulvären Veränderungen ein Adenokarzinom der Mamma mit Ausbildung von Metastasen (Bowman und Hartman ⁷).

Bei einem 60 jährigen Mann schließlich konnte die mamilläre und extramammäre, auf den Rücken sich befindende Veränderung im Sinne eines Morbus Paget gleichzeitig beobachtet werden. Im extramammären Herd waren die ekkrinen Schweißdrüsen (wie auch bei dem in dieser Arbeit dargestellten Fall) mit den charakteristischen Paget-Zellen durchsetzt (Louste und Rabut ⁵²).

Diskussion

Der Morbus Paget der Brustdrüse wird definiert durch:

1. die Paget-Zelle selbst
2. die Syntopie der Paget-Zellen in der Epidermis und in den Ausführungsgängen der Milchdrüsen
3. durch ein gleichzeitig bestehendes Karzinom der Milchdrüsenausführungsgänge.

"Die Paget-Zelle selbst ist morphologisch und zytochemisch definiert" (Strauss G.⁸⁸). Sie erscheinen einzeln oder in Gruppen und stellen große, meist rundlich konfigurierte Zellen mit einem hellen Cytoplasma und mit einem "großen, leicht gefärbten, blasigen Kern" (Montgomery⁶⁰) dar. Das vorstehendste histochemische Merkmal der Paget-Zellen ist, wie bereits erwähnt, der Nachweis von Muzin mit den verschiedenen histochemischen Färbemethoden.

Nach der weitverbreiteten Ansicht bezieht sich die Syntopie der Paget-Zellen lediglich auf die Epidermis und auf die Ausführungsgänge der Milchdrüsen.

Schließlich ist man heute der festen Überzeugung, daß die Diagnose eines mammären Morbus Paget mit dem Vorliegen eines darunterliegenden Karzinoms der Milchdrüsenausführungsgänge gleichbedeutend ist. Daraus ergibt sich die therapeutische Konsequenz, bei Nachweis eines mammären Morbus Paget eine Radikaloperation an der Brustdrüse durchzuführen.

Der extramammäre Morbus Paget unterscheidet sich definitionsmäßig von der mammären Form lediglich darin, daß die morphologisch praktisch identischen Veränderungen statt an der Brustwarze an anderen Hautstellen in Erscheinung treten. Hierbei wird allgemein angenommen, daß nur Hautregionen Veränderungen im Sinne eines Morbus Paget aufweisen, wo apokrine Schweißdrüsen vorkommen. Dieser Umstand wird dadurch erklärt, daß die Milchdrüsen und die apokrinen Schweißdrüsen einen gemeinsamen entwicklungsgeschichtlichen Ursprung haben.

Die klinischen und histologischen Merkmale des hier beschriebenen Patienten mit extramammären Morbus Paget sind im Lichte der oben genannten Kriterien vor allem aus zwei Gründen bemerkenswert:

1. Man konnte Paget-Zellen wohl in der Epidermis, nicht aber in den Ausführungsgängen der im Schnitt getroffenen apokrinen Schweißdrüsen nachweisen. Demgegenüber fanden sich die gleichen Paget-Zellen wie in der Epidermis sowohl in den Ausführungsgängen ekkriner Schweißdrüsen als auch im Follikel epithel. Auch in der letztgenannten Lokalisation waren die Paget-Zellen einzeln oder in Gruppen nachweisbar. Über das Vorkommen der Paget-Zellen in den Haarfollikeln berichteten Strempel⁸⁹, Lennox⁵⁰, Haines³⁵, Eton²⁷ und Jacobsen⁴⁶ in ihren histologischen Untersuchungen des extramammären Morbus Paget.

2. Die Morphologie der Paget-Zellen selbst war bei dem beschriebenen Patienten insofern auffällig, daß neben den Paget-Zellen mit einem klassischen Aussehen (heller Kern), auch solche mit chromatinreichen Kernen nachgewiesen worden sind. Auf den gleichen Umstand, nämlich, daß zumindest zwei Zelltypen bei mammären und extramammären Morbus Paget in Erscheinung treten können, ja sogar Übergänge zwischen diesen zwei Zelltypen vorkommen, haben auch andere Autoren hingewiesen (Jacobsen⁴⁶, Hopsu-Havu⁴¹, Miescher⁵⁷, Prose⁷³, Strauss⁸⁸ und Weiner⁹⁵).

Hinzu kommt noch die Tatsache, daß die histochemische Definierung einer Paget-Zelle, nämlich die Nachweisbarkeit von Muzin in Cytoplasma nicht allen literarisch niedergelegten Paget-Fällen gerecht wird. Zwar läßt sich in den meisten Fällen Muzin in Paget-Zellen nachweisen, es sind jedoch auch Fälle beschrieben worden, bei denen die muzinspezifische Färbung der charakteristischen Zellen negativ ausfiel (Hopsu-Havu⁴¹, Woringe⁹⁸, Duperrat und Mascaro²⁴). Bei dem hier beschriebenen Patienten konnte allerdings mit PAS-Färbung Muzin nachgewiesen werden.

Aus dieser Beobachtung folgt, in Verbindung mit den zitierten Publikationen, die über ähnliches berichtet haben, daß die anfangs gegebene Definition eines mammären oder extramammären Morbus Paget sicherlich zu eng ist. Es entspräche mehr den Tatsachen, wenn die Syn-
topie der Paget-Zellen auf alle epitheliale Strukturen ausgedehnt wäre, also auch auf das Epithel der ekkrinen Schweißdrüsenausführungsgänge und auf das Follikelepithel. Auch bei der Definition der Paget-Zellen selbst müßte man dem unterschiedlichen Chromatingehalt der Kerne Rechnung tragen. Schließlich scheint es nicht berechtigt zu sein, den Muzinnachweis in den Paget-Zellen als absolutes Kriterium hinzustellen. Wenn sich auch für die mammären Paget-Zellen die meisten Autoren einig sind, daß diese einen Muzinnachweis vermissen, so trifft diese Feststellung für die meisten Paget-Zellen bei den extramammären Formen nicht zu. Ausnahmen in jede Richtung sind literarisch niedergelegt.

Auch zur weitgehend ungeklärten Pathogenese scheint die vorliegende Beobachtung einige interessante Aspekte zu liefern. Heute noch ist der Streit darüber nicht beigelegt, ob die Paget-Zellen in der Epidermis umgewandelte Epidermiszellen oder vom Epithel der Ausführungsgänge per continuitatem eingewanderte Zellen darstellen. Diese Frage beinhaltet gleichzeitig die Art der Entstehung des Morbus Paget, nämlich ob es unilokulär entsteht und nach zentrifugal hin metastasiert (Arzt und Kren), oder aber an verschiedenen Lokalisationen gleichzeitig eine Umwandlung von Epithelzellen stattfindet. Die Tatsache, daß bei dem hier beschriebenen Patienten im histologischen Bild die Paget-Zellen sowohl in der Epidermis, als auch im Follikelepithel sowie in dem Ausführungsgangepithel der ekkrinen Schweißdrüsen nachzuweisen waren, spricht am ehesten noch für eine multizentrische Entstehung. Bei der Annahme eines unilokulären Beginns, etwa in Ausführungsgangepithel der Schweißdrüsen, wäre es notwendig, daß die Paget-Zellen zunächst per continuitatem in die

Epidermis einwandern und von dort aus nicht nur nach außen abgestoßen werden, sondern nach unten wiederum in das Follikel epithel wandern. Auch das Vorkommen von Paget-Zellen in einer annähernd gleichen Dichte über weite Strecken der befallenen Epidermis sprechen mehr für eine multilokuläre Entstehung, als für die Ausbreitung aus einem einzigen Herd. So hat die Theorie von Thomas W. Murrell und Mc Mullan⁶¹ vieles für sich, wo angenommen wird, daß entsprechende undifferenzierte Zellen des primären Epithelkeimes auf einen übergeordneten oder nur lokal wirksamen kanzerogenen Reiz hin gleichzeitig oder auch voneinander unabhängig an mehreren Stellen zu wuchern beginnen.

Im Lichte dieser Theorie ließe sich bei dem oben geschilderten Patienten eine ähnliche Entstehungsweise des Adenokarzinoms und des nach 7 Jahren entstandenen extramammären Morbus Paget in der Regio pubis vorstellen. Bei der Annahme eines karzinogenen Reizes müßte man dann eine regionale Wirksamkeit postulieren, weil die Voraussetzungen zur Entstehung nach der Theorie der liegengebliebenen undifferenzierten Zellen des primären Epithelkeimes in beiden Regionen gegeben waren.

Der von Bowman und Hartman⁷ veröffentlichte Fall einer 42 jährigen Patientin, die 7 Jahre nach dem Morbus Paget der Vulva ein Adenokarzinom der Mamma entwickelte, spricht ebenfalls für den lokalen Charakter des karzinogenen Reizes.

Louste und Rabut⁵² schilderten den Fall eines 60 jährigen Mannes, bei dem zur gleichen Zeit perimamillär und auf dem Rücken ein Morbus Paget beobachtet werden konnte. Dieser Fall macht die Möglichkeit eines übergeordneten karzinogenen Reizes wahrscheinlich, unter den die liegengebliebenen undifferenzierten Zellen des primären Epithelkeimes an verschiedenen Hautstellen gleichzeitig ihre Potenzen zeigen und zu wuchern beginnen.

Entgegen der weitverbreiteten Ansicht, daß der extramammäre Morbus Paget nur an Hautregionen vorkommt, wo sich apokrine Drüsen befinden, findet man beim Durchblick der entsprechenden Literatur zahlreiche Fälle, die die Dermatoze an Regionen aufweisen, wo gewöhnlich ⁴⁸keine apokrinen Drüsen vorkommen. So schilderte Komori Fälle mit Lokalisation der Veränderungen an Nase, Nabel, Lippe, ⁶⁰Knie, Haut in der Sternumnähe oder Bauch. Montgomery beschrieb einen Fall mit Paget-Zellen in den Moll'schen Drüsen des Augenlides. In dieser Arbeit schließlich wurden drei Fälle miterfaßt, wo die extramammären Herde an Oberschenkel, Rücken oder Wange saßen. Ein Übergreifen der Veränderungen apokriner Gebiete (z.B. Genitalregion) auf solche ohne apokrine Drüsen (z.B. Oberschenkel) scheint nach längerem Verlauf der Erkrankung die Regel zu sein.

Nach diesen Feststellungen ist die Theorie, daß die extramammären Veränderungen ihren Ursprung ausschließlich aus den apokrinen Drüsen nehmen können, unhaltbar.

Das Ergebnis der histologischen Untersuchungen spricht ebenfalls gegen eine ausschließliche Ableitung der Paget-Zellen aus den apokrinen Schweißdrüsenepithelien. Wie oben geschildert, sind Paget-Zellen sehr häufig in ekkrinen Schweißdrüsen und Ausführungsgängen sowie in den Haarfollikeln gefunden worden, während die apokrinen Drüsen und Gänge auch unbeteiligt bleiben können. Unterstützend zu diesen Ergebnissen wirken die Ansichten zahlreicher Autoren wie: Pinkus, Guold, ³⁷Helwig, Graham, Pears, ⁵⁰Lennox, Rosser, ⁷⁸und Hannlein, die eine Entstehung der Paget-Zellen auch durch Veränderung ekkriner Schweißdrüsenepithelien für möglich halten. So wäre eine Erweiterung des möglichen Ursprungsgebietes von Paget-Zellen auf alle epitheliale Strukturen sinnvoll.

Einen Hinweis auf die Malignität gibt die Tendenz der Dermatose Metastasen zu bilden. Sie treten meist nach langer Verlaufsdauer auf, können aber auch schon sehr früh manifest werden. Bei dem tödlich ausgehenden Verläufen mit massiver Metastasierung findet man häufig in der Nähe der Dermatose, mit ihr aber in keinerlei Beziehung stehend, ein Adeno- oder Plattenepithelkarzinom (in 7 von insgesamt 11 Fällen).

Der Versuch, aus dem histologischen Bild einen eventuellen Hinweis auf die Verlaufsdauer der Erkrankung und so auf die Lebenserwartung des Patienten zu gewinnen, zeigte ein überraschendes Ergebnis. Man fand, daß bei Patienten, deren Gewebsschnitte histologisch die klassischen hellen Paget-Zellen aufwiesen, der Verlauf der Erkrankung stürmischer war, wesentlich schneller zur Ausbildung von Metastasen und zum Tod führte. Patienten mit dunklen, hyperchromatischen Kernen in ihren Gewebsschnitten zeigten dagegen einen günstigeren Verlauf. Dieser, auf nur wenigen Fällen ruhenden Beobachtung, widerspricht die Tatsache, daß gerade die Zellkerne schnell wachsenden Gewebes als Zeichen der vermehrten Zellaktivität eine Hyperchromasie aufweisen.

Auf Grund der Feststellung, daß eine Spontanheilung in keinem der Fälle beobachtet werden konnte und das Einsetzen der Metastasierung mit allgemeinen Verfall ohne chirurgische Intervention früher oder später erfolgte, ist in jedem Fall nach der histologisch gesicherten Diagnosestellung eine sofortige Excision der erkrankten Hautpartien mit einem genügend großen Sicherheitsabstand anzustreben.

Zusammenfassung

Die Beobachtung eines extramammären Morbus Paget der Genitalregion, dem ein Adenokarzinom der Mamma vorausging, bei einem Patienten in der Dermatologischen Universitätsklinik München, veranlaßte ein umfangreiches Studium der bisher literarisch niedergelegten Fälle der Erkrankung. Das Ziel der Arbeit war, einen Überblick über die bisher vertretenen Meinungen hinsichtlich der Natur der Dermatoase und Theorien über die Entstehungsweise der Erkrankung zu geben.

Besondere Beachtung fanden dabei Veröffentlichungen über die Syntopie einer mammären und extramammären Manifestation beim gleichen Patienten, da davon neue Anregungen in der Diskussion über die Pathogenese dieser noch wenig erforschten Erkrankung erwartet werden konnten.

Anhand des Literaturüberblicks und der vorliegenden Beobachtung kann folgendes festgestellt werden:

1. Das Vorkommen der für die Erkrankung typischen Paget-Zellen beschränkt sich nicht, wie von den meisten Autoren angegeben, auf die Epidermis und die Ausführungsgänge der Milchdrüsen, bzw. den ihnen entwicklungsgeschichtlichentsprechenden apokrinen Schweißdrüsen. Die Paget-Zellen lassen sich nämlich auch in den ekkrinen Schweißdrüsenepithelien und in den Haarfollikeln nachweisen. So erscheint es notwendig, bei der Bestimmung des Krankheitsbegriffs die Syntopie der Paget-Zellen auf alle epitheliale Strukturen auszudehnen. Das Vorkommen der extramammären Form der Erkrankung an Hautstellen, die apokrine Schweißdrüsen missen, spricht ebenfalls für diese Feststellung.

2. Das morphologische Bild der Paget-Zellen ist auch nicht so einheitlich, wie früher angenommen. Neben den typischen Paget-Zellen mit hellen, blasigen Kernen findet man auch solche mit dunklen, hyperchromatischen Kernen. Sogar Übergänge zwischen den beiden Zellformen konnten beobachtet werden.

3. Der Muzingehalt der Paget-Zellen scheint nicht als

Kriterium zu ihrer Bestimmung zu dienen. Zwar wurde in den extramammären Paget-Zellen sehr häufig Muzin gefunden, die mammären Paget-Zellen dagegen lassen in der Regel Muzin vermissen.

4. Hinsichtlich der Entstehungsweise der Dermatose liefern die drei geschilderten Beobachtungen mit gleichzeitigem Vorkommen einer mammären und extramammären Form bei dem gleichen Patienten interessante Aspekte.⁶¹ Sie scheinen für die von Murell und Mc Mullan aufgestellte Theorie zu sprechen, wonach undifferenzierte Zellen des primären Epithelkeimes auf einen Reiz hin unabhängig voneinander an mehreren Stellen zu wuchern beginnen.

L i t e r a t u r

1. Adamson, K. and D. Reisfield: Observations of intra-dermal migration of Paget cells. Amer. J. Obstet. Gynec. 90, 1274-1280 (1964).
2. Albertini, A.: Histologische Geschwulstdiagnostik. S. 483-493, Thieme, Stuttgart (1955).
3. Arnd, W.: Über die Paget Erkrankung der Brustwarze. Virchows Arch. f. path. Anat. 261, 700 (1926).
4. Arzt, L. u. O. Kren: Die Paget disease mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese. Arch. f. Derm. u. Syph. 148, 284-312 (1925).
5. Becker, S. W. jr. and J. M. Fox: Extramammary Paget's disease of the perineum. A.M.A. Arch.Derm. 80, 615 (1959).
6. Becker, S. W., B. Brennan and P. K. Weichselbaum: Genital Paget's disease. Arch. Derm.(Chic.) 82, 857-864 (1960).
7. Bowman, H. E. and F. W. Hartman: Extramammary Paget's disease of the vulva. Arch. Path. 58, 304-308 (1954)
8. Bureau, Y., H. Barrière, R. Guihard, P. Litoux et B. Bureau: Un cas de Maladie de Paget de la vulva. Bull.Soc.franc.Derm.Syph. 71, 702-705 (1964).
9. Caputo, R. and A. Califano: Ultrastructural features of extramammary Paget's disease. Arch. klin. exp. Derm. 236, 121-132 (1969).
10. Ceelen, W.: Über den Paget Krebs. Derm. Wschr. 126, 820-824 (1952).
11. Cheatle, G. L. and M. Cutler: Tumors of the breast; their pathology, symptoms, diagnosis and treatment. Philadelphia, J. B. Lippincott Co. p. 335 (1931).
12. Civatte, A.: Un cas de Maladie de Paget d'aisselle avec cancer. Bull. de l'Assoc. Franc. pour l'Étude du cancer, Bd. 17, Nr. 5, 297- 314 (1928).
13. Civatte, J. and J. M. Mascaro: Sweatgland tumors. Abstracts of reports and free communications, XIII International Congress of Dermatology, Munich 1967. Suppl. Zbl.:Haut- u. Geschl.-Kr. 122, 5 (1966/67).
14. Constantine, V. S. and R. W. Mowry: Histochemical demonstration of sialomucin in human eccrine sweat glands. J.Invest. Derm. 46, 536-541 (1966)

15. Cornell: Extramammary Paget's disease of the face.
Arch. Derm. (Chic.) 19, 847-848 (1929).
16. Costello, C. J.: Breast cancer and Paget's disease of the breast. Arch. Surg. 51, 262-278 (1945).
17. Crocker, H. R.: Paget's disease, affecting the scrotum and Penis. Tr. Path. Soc. London 40, 187-191 (1889).
18. Darier, J.: Sure une nouvelle forme de psorospermose ou maladie de Paget. C.R. Soc. Biol.(Paris) , 25-31 (1889).
19. Dörrfel, J. and O. Grimm: Beitrag zur Histogenese des Morbus Paget. Derm.Wschr. 101, 1169-1173 (1935).
20. Domokos, A.H.: Extramammary Paget's disease. Arch. Derm. Syph.(Chic.) 94, 97-98 (1966).
21. Drake, J. A. and A. Whitfield: Paget's disease of the vulva. Brit. J. Derm. 41, 177-187 (1929).
22. Dubreuilh, W.: Paget's disease of the vulva. Brit. J. Derm. 13, 407-413 (1901).
23. Duperrat, B. J. M. Mascaro et A. Fauchier: Maladie de Paget extramammaire avec participation ecchrine chez un homme de 77 ans. Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 68, 571-575 (1961).
24. Duperrat, B. et J. M. Mascaro: Maladie de Paget abdomino-scrotale. Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 71, 176-177 (1964).
25. Duperrat, B., C. Benoist et R. Fischer: Maladie de Paget du scrotum. Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 73, 135-136 (1966).
26. Eisenberg, R. B. and F.J. Theuerkauf: Extramammary Paget's disease. Amer. J. Clin. Path. 25, 642-647 (1955).
27. Eton, B. and R. A. Parker: The nature of Paget's disease of the vulva. A study of two cases one with and one without underlying carcinoma. J. Obstet.(Lond.) 65, 284-287 (1958).
28. Federici, P. L.: Paget's disease of the vulva. Obstet. a Gynecol. 5, 171- 174 (1955).
29. Foraker, A. G. and C. J. Miller: Extramammary Paget's disease of the perianal skin. Cancer 2, 144-152 (1949).
30. Frühwald: Morbus Paget beim Manne mit Übergang in Karzinom. Zb. 57 (1937).
31. Gans, O. u. G. K. Steigleder: Histologie der Hautkrankheiten. Bd. II. Springer (Berlin, Heidelberg, Göttingen), 384- 392 (1967).

32. Gartmann, H. u. W. Kiessling: Extramammärer Morbus Paget beim Manne. Z. Haut- u. Geschl.-Kr. 37, 71-80 (1964).
33. Greither, A. u. H. Tritsch: Die Geschwülste der Haut. S. 130, Stuttgart (1957).
34. Gunn, A. and H. Fox: Perianal Paget's disease. Brit. J. Derm. 85, 476-480 (1971).
35. Haines, M.: Intraepidermal carcinoma (Paget's disease) of the vulva. Proc. Roy. Soc. Med. 49, 89-90 (1956).
36. Hannemüller u. Landois: Beitrag zur klinischen Chirurgie. 60, Hartzell J. of cut. dis. incl. syph. 296 (1910)
37. Helwig, E. B. and F. N. Graham: Anogenital Paget's disease. Cancer (Philad.) 16, 387 (1963).
38. Herrmann, W. A. and G. J. Verdank: Anogenital Paget's disease. Dermatologica 133, 446-448 (1966).
39. Herzberg, J.: Über den Morbus Paget. Hautarzt 6, 67-71 (1955).
40. Höfer, D.: Zusammenhänge zwischen Licht und Hautkrebs unter besonderer Berücksichtigung des Wirkungsspektrums. Inauguraldissertation, Tübingen (1968)
41. Hopsu-Havu, V. K. and C. E. Sonck: The problem of extramammary Paget's disease. Separatum 46, 2: 41-50 (1971)
42. Hornstein, O.: Extramamilläre Morbus Paget. Zbl. f. Haut- u. Geschl.-Kr. 122 (1966).
43. Huber, C. P., S. H. Gardiner and A. Michael: Paget's disease of the vulva. Amer. J. Obstet. 62, 778-792 (1951).
44. Ishobashi, Y., G. Jäger u. G. Klingmüller: Elektronenmikroskopische Untersuchung eines extramammären Morbus Paget. Arch. klin. exp. Derm. 234, 293-314 (1968).
45. Jacobaeus, H. C.: Paget's disease und sein Verhalten zum Milchdrüsenkarzinom. Virchows Arch. f. path. Anat. 178, 124-142 (1904).
46. Jacobsen, K. B. u. O. I. Haavelsrund: Extramammary Paget's disease. Acta dermat.-venereol. 49, 87 (1969).
47. Jaeger, H. et J. Delacrétaz: Maladie de Paget de la vulva. Dermatologica (Basel) 106, 305 (1953).
48. Komori, Sh.: On extramammary Paget's disease. Mitt. med. Akad. Kioto 24, 42-52 (1938).

49. Lapière, S.: Maladie de Paget de la vulve et néoplasie d'une glande sudoripare sousjacent. Arch. belges. Derm. 16, 98-100 (1960).
50. Lennox, B. and A.G. Everson Pearse: Histochemical characterization of the specific cells in Paget's disease of the vulva. J. Obstet.(Lond) N.S. 61, 758-761 (1954).
51. Linser, K.: Pagetsche Krankheit. Zbl. f. Haut- u. Geschl. Kr. 58 (1938).
52. Louste et Rabut: Maladie de Paget chez un homme. Bull. Soc. franc. Derm. 41, Nr. 6, 911-913 (1934).
53. Lüders, G. Zur Pathologie und Genese des extramammären Morbus Paget. Arch. klin. exp. Derm. 232, 16-32 (1968).
54. Lüdicke, K.: Morbus Paget der Vulva, Zbl. Gynäk. 78, 2013-2019 (1956).
55. Matzenauer, R.: Paget's disease. Mh. prakt. Derm. 35, 205-213 (1902).
56. Merlier, H.: Maladie de Paget extramammaire. Arch. belges. Derm. 23, 391-393 (1968).
57. Miescher, G.: Zwei Fälle von vegetierendem Morbus Paget der Genitalregion. Dermatologica (Basel) 108, 309-314, (1954).
58. - - : Morbus Paget der Genitalregion mit Beteiligung von Haut- und Schweißdrüsen mit Pigmentierungen vom Aussehen der melanotischen Präkanzerose. Dermatologica (Basel) 114, 193-198 (1957).
59. Mishima, Y. and H. Pinkus: Electron microscopy of keratin layer stripped human epidermis. J. Invest. Derm. 50, 89-102 (1968).
60. Montgomery, H.: Dermatopathology, Vol. 2, p.1007, New York-Evanston-London, Hoeber Medical Division, Harper and Row (1967).
61. Murell, Th. W. and F. H. Mc Mullan: Extramammary Paget's disease. Arch. klin. exp. Derm. 85, 600-613 (1962).
62. Naylor, A. C.: Paget's disease of the vulva. S. Afric. Med. J. 1173-1174 (1953).
63. Nicolau, S. G. et L. Balus: Considérations pathogéniques sur la maladie de Paget, à l'occasion de l'étude d'un cas à localisation extramammaire. Dermatologica 119, 93-105 (1959).

64. Noguer-More, S.: Maladie de Paget des bourses du fourreau de la verge et du pubis. Bull. Soc. franc. Derm. 42, Nr. 8, 1649-1653 (1935).
65. Ortega, L. G., W. F. Whitmore and A. J. Murphy: In situ carcinoma of the prostate with intraepithelial extension into the urethra and bladder. Cancer 6, 898-923 (1953).
66. Paget, J.: On disease of the mammary areola preceeding cancer of the mammary gland. St. Barth. Hosp. Rep. 10, 87-89, (1874).
67. Pearson, L.R. and B.A. Mc Art: Paget's disease of the anus. Case report. Amer. J. Surg. 86, 551-552 (1953).
68. Piérard, J., M. Thiéry, J. Boddaert et H. Smet: Maladie de Paget de la vulve avec métastases viscérales. Arch. belges. Derm. 14, 87-94 (1958).
69. Piérard, J., A. Kint et J. van Sonderen: Maladie de Paget de la verge et du pubis. Arch. Belges. Derm. 16, 101-107 (1960).
70. Piérard, J. et A. Kint: Maladie de Paget extramammaire; étude d'un cas en microscop électronique. Arch. belges. Derm. 24, 335-347 (1968).
71. Pinkus, H. and Guold, S. E.: Extramammary Paget's disease and intraepidermal carcinoma. Arch. Derm. Syph. 39, 479-502 (1939).
72. Plachta, A. and F.D. Speer: Apocrine-gland adenocarcinoma and extramammary Paget's disease of the vulva. Cancer (Philad.) 7, 910-919 (1954).
73. Prose, P. H. and A. B. Hyman: Extramammary Paget's disease with metastasis to lymph nodes. A.M.A. Arch. Derm. 80, 398-406 (1959).
74. Rabson, A. S., E. J. van Scott and R. Smith: Carcinoma of the anorectal junction with extramammary Paget's disease. Arch. Path. 51, 432-437 (1958).
75. Rélias, A. et S. Maissa: Maladie de Paget á la région peri-anale. Bull. Soc. franc. Derm. 64, 368 (1957).
76. Rollier, R., P. Bru et Pellegrini: Maladie de Paget de la vulve. Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 70, 427-428 (1963).
77. Rosenberg, J.: Zur Pagetschen Krankheit. Mh. f. prakt. Derm. 49, 235-248 (1909).

78. Rosser, E. and I.M.E. Hamlin: Paget's disease of the vulva. J. Obstet.(Lond.) N.S. 64, 127-130 (1957).
79. Salazar, G. and W. J. Frabbe: Extramammary Paget's disease. A case involving the prostatic urethra. Amer. J. clin.Path. 52, 607-612 (1969).
80. Samsoe-Jensen, T.: Paget's disease (vulva). Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 36, 180 (1956).
81. Satani, Y.: Extramammary Paget's disease of the scrotum. Brit. J. Derm. 32, 117-125 (1920).
82. Schipke, H.: Ein Fall von extramammärem Pagetscher Erkrankung bei einem Mann. Dissertation. Leipzig (1939).
83. Schönfeld, W.: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Stuttgart, 308 (1957).
84. Schreiner, H. E. u. A. Wiskemann: Morbus Paget der Vulva. Derm. Wschr. 139, 224 (1959).
85. Sekiguchi, S.: Paget's disease of the scrotum. Ann. Surg. 65, 175-198 (1917).
86. Sheild, M.: Paget's disease of the abdominal wall. Brit. J. Derm. 9 35-36 (1897).
87. Storck, H., K. Schwarz, F. Ott u. H. Eichenberger: Morbus Paget des Scrotums mit Lymphknotenmetastasen. Dermatologica 145, 289 (1967).
88. Strauss, G.: Histochemische Untersuchungen bei Pagetscher Erkrankung der Vulva. Z. Krebsforschung 61, 632-648 (1957).
89. Strempel, R.: Beitrag zum Morbus Paget der Vulva. Derm. Wschr. 46, Bd- 138, 1241-1244 (1958).
90. Susman : Paget's disease of the glans penis. Brit. J. Surg. 15, 635-640 (1928).
91. Tashiro, B.: Ein Fall von Pagetscher Krankheit in der Gegend der kleinen Schamlippe und Commissur. Acta dermat.(Kyoto) 12, 90-94 (1928).
92. Teller, H.: Zur Kasuistik des vegetierenden bzw. umschriebenen pigmentierenden anogenitalen Morbus Paget. Derm. Wschr. 140, 1305-1313 (1959).
93. Témime, P., H. Bonneau Gruvel et H. Bureau: Maladie de Paget de la vulve. Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 71, 723-724 (1964).
94. Vermeulen, P.: Maladie de Paget de la vulve. Bull. Soc. franc. Derm. 58, 541-542 (1951).

95. Weiner, H. A. : Paget's disease of the skin and its relation to carcinoma of the apocrine sweat glands. Amer. J. Cancer 31, 373-403 (1937).
96. Woodruff, J.D.: Paget's disease of the vulva. Obstet. a. Gynecol. 5, 175-185 (1955).
97. Woodruff, J. D. and E. H. Richardson jr.: Malignant vulvar Paget's disease. Obstet. a. Gynecol. 10, 10-16 (1957).
98. Woringer, F.: Maladie de Paget extramammaire. Bull. Soc. franc. Derm. 64, 458-462 (1957).
99. Yoell, J. J. and W. G. Price: Paget's disease of the perianal skin with associated adenocarcinoma. Arch. Derm.(Chic.) 82 , 986-991 (1960).
100. Yoshida, S.: Ein zweiter Fall von Pagetscher Krankheit am Penis. Acta dermatol. Bd, 7, H 6 , 772 (1926).
101. - - : Paget's disease. Acta dermat. (Kyoto) 13, 702-703, (1929).
102. Zieler, K.: Über die unter dem Namen "Paget's disease of the nipple" bekannte Hautkrankheit und ihre Beziehung zum Karzinom. Virchows Arch. f. path. Anat. 177, 293-316 (1907).
103. Zoon, J. J. and A. S. Gelpke: Findings in a case of extramammary Paget's disease. Dermatologica 101, 153-157 (1950).

An dieser Stelle möchte ich Herrn
Professor Dr. Marghescu für die
freundliche Überlassung des Themas
und seine große Hilfsbereitschaft
bei der Durchführung meiner Arbeit
aufrichtig danken.

Lebenslauf

Am 17. 5. 1946 wurde ich, Veronika Hamaus, als zweite von drei Töchtern des Angestellten Alfred Titz und seiner Ehefrau, der Lehrerin Katalin, geb. Jánossy, in Oradea/Rumänien geboren.

Nach Ablegen des Abiturs im Jahre 1964 siedelte ich mit meiner Familie auf Grund der deutschen Abstammung meines Vaters in die Bundesrepublik Deutschland um. Für die Anerkennung meines in ungarischer Sprache abgelegten Abiturs absolvierte ich im Jahre 1966 eine Ergänzungsprüfung.

Im Sommersemester 1967 begann ich das Studium der Human - Medizin an der Ludwig - Maximilians - Universität in München.

Im Herbst 1969 heiratete ich den Betriebswirtschaftsstudenten Thomas Hamaus.

Am 15. 2. 74 beendete ich mein Staatsexamen und legte am 19. 2. 74 die mündliche Promotionsprüfung ab.

